

· 论著 ·

脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断

赵娜 田焕焕 李志 王涛 郝东 齐志江 吕长俊 王晓芝

【摘要】 目的 分析脓毒症并发急性肾损伤(AKI)的相关危险因素,以寻找早期诊断的预警方程。方法 回顾性分析 2011 年 4 月至 2013 年 4 月滨州医学院附属医院重症监护病房(ICU)90 例脓毒症并发 AKI 患者的临床资料,同期选择 58 例脓毒症未发生 AKI 患者作为对照。统计分析两组患者的年龄、平均动脉压(MAP)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、24 h 尿量、24 h 液体净摄入量评分、血肌酐(SCr)评分、血尿素氮(BUN)、氧合指数、动脉血乳酸评分、血浆白蛋白共 11 项脓毒症合并 AKI 的可能发病危险因素,采用多因素 logistic 回归分析确定危险因素并得出回归方程。结果 将单因素分析中有统计学意义的 9 个影响脓毒症患者发生 AKI 的因素,包括 MAP 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分、24 h 尿量、24 h 液体净摄入量评分、SCr 评分、血 BUN、氧合指数、动脉血乳酸评分作为协变量进入 logistic 回归模型,筛选变量后,最终 SCr 评分、MAP 评分、24 h 液体净摄入量评分、动脉血乳酸评分 4 个变量进入回归模型,回归方程: $Y=0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$ (X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别代表 SCr 评分、MAP 评分、动脉血乳酸评分、24 h 液体净摄入量评分), 检验方程 $F=125.897$, $P=0.000$; 临界数值为 0.778。预警方程的敏感度为 80%, 特异度为 100%, 约登指数为 0.8, 阳性预测值为 100%, 阴性预测值为 74%。结论 SCr 评分、MAP 评分、血乳酸评分及 24 h 液体净摄入量评分为脓毒症并发 AKI 的独立危险因素。回归方程 $Y=0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$ 的数值大于 0.778 应考虑脓毒症有并发 AKI 的危险性,该方程有助于临床医生早期诊断脓毒症并发 AKI,但仍需进一步研究以验证其临床价值。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 方程; 诊断; 相关危险因素

Risk factors and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis ZHAO Na*, TIAN Huan-huan, LI Zhi, WANG Tao, HAO Dong, QI Zhi-jiang, LÜ Chang-jun, WANG Xiao-zhi. * Binzhou Medical University Clinical Department, Binzhou 256000, Shandong, China

Corresponding author: WANG Xiao-zhi, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256000, Shandong, China, Email: hxicuwxz@163.com

【Abstract】 Objective To analyze related risk factors of sepsis complicated acute kidney injury (AKI), and to explore the precaution equation for early clinical diagnosis. **Methods** A retrospective review of patients with sepsis complicating AKI admitted to intensive care unit (ICU) of Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from April 2011 to April 2013 were enrolled. Fifty-eight sepsis patients without AKI were enrolled as control. Eleven indexes including age, mean arterial pressure (MAP) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, 24-hour urine volume, 24-hour net liquid intake score, serum creatinine (SCr) score, blood urea nitrogen (BUN), oxygenation index, blood lactic acid score and plasma albumin were collected as possible risk factors for AKI in sepsis patients. The risk factors and calculation of the critical value were analyzed by multiple factor logistic regression analysis. **Results** Nine factors with statistical significance for AKI in sepsis patients analyzed with univariate analysis were substituted in logistic regression model including MAP score, SOFA score, APACHE II score, 24-hour urine volume, 24-hour net liquid intake score, SCr score, BUN, oxygenation index, blood lactic acid score. After variable screening SCr score, MAP score, 24-hour net liquid intake score and blood lactic acid score were substituted in regression equation: $Y=0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$ (X_1 , X_2 , X_3 , X_4 typified SCr score, MAP score, blood lactic acid score and 24-hour net liquid intake score), $F=125.897$, $P=0.000$. The diagnostic cutoff appeared as 0.778. The sensitivity, the specificity, the Youden index, positive predictive value and negative predictive value were 80%, 100%, 0.8, 100% and 74%, respectively. **Conclusions** SCr score, MAP score, blood lactic acid score and 24-hour net liquid intake score were risk factors of sepsis complicating AKI. When the value higher than 0.778 from regression equation $Y=0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$, it hinted there was risk related to AKI in sepsis patients. The equation can help the clinicians diagnose sepsis and AKI earlier.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Equation; Diagnosis; Related risk factor

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.009

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2007HZ040);山东省科技发展计划项目(2011GSF11830)

作者单位:256000 山东,滨州医学院在读研究生(赵娜);滨州医学院附属医院重症医学科(田焕焕、李志、王涛、郝东、齐志江、吕长俊、王晓芝) 通信作者:王晓芝,Email:hxicuwxz@163.com

脓毒症是重症监护病房(ICU)常见病, Mehta 等^[1]针对危重病患者进行的多中心大规模临床试验结果表明:脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者的病死率为 44%, 而未合并 AKI 患者的病死率为 21%。因此, 早期诊断脓毒症 AKI 并及时对肾脏予以保护非常必要。然而, 目前临床常用血肌酐(SCr)和尿量作为诊断 AKI 的指标存在缺陷, 前者敏感性欠佳, 后者干预因素较多; 生物学指标能提供早期诊断的可靠性也存在较大争议^[2-3]。本研究通过回顾性分析脓毒症是否并发 AKI 患者的临床资料, 采用多因素 logistic 回归分析, 确定早期诊断脓毒症 AKI 的方程及临界值, 为临床早期诊断提供诊断方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象入选标准: 选择 2011 年 4 月至 2013 年 4 月收入滨州医学院附属医院、年龄 12 ~ 70 岁、入住 ICU > 48 h 的脓毒症患者, 符合入选及排除标准的患者纳入本研究。严重脓毒症诊断符合文献[4]标准; 脓毒症 AKI 诊断符合文献[5]标准。根据是否符合脓毒症 AKI 诊断标准将患者分为脓毒症 AKI 组与脓毒症非 AKI 组。

1.2 排除标准: ①合并慢性基础疾病, 如糖尿病、高血压、肾脏病、神经肌肉疾病者; ②长期用免疫抑制剂或免疫功能低下者; ③各种疾病的终末期, 不可复苏的临终状态者; ④孕妇、哺乳期妇女、智力或精神严重障碍者; ⑤致死性的原发疾病无法去除者, 如脑干损伤并发脓毒症、严重的复合外伤并脓毒症有手术禁忌证; ⑥ICU 住院时间 < 48 h 者。

本研究符合医学伦理学标准, 得到医院伦理委员会批准, 所有治疗取得患者的知情同意。

1.3 观察指标及方法: 年龄及入 ICU 时平均动脉压(MAP)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学

与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、24 h 尿量、24 h 液体净入量评分、SCr 评分、氧合指数、动脉血乳酸评分、血尿素氮(BUN)、白蛋白等共 11 项指标。

1.3.1 MAP 与 SCr 评分方法: 参照 Dossett 等^[6]评分方法并进行改进。①MAP 评分: MAP 70 ~ 110 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 0 分; 50 ~ 70 mm Hg 或 110 ~ 130 mm Hg 1 分; < 50 mm Hg 或 > 130 mm Hg

2 分。②SCr 评分: SCr < 132 μmol/L 为 0 分; 132 ~ 145 μmol/L 为 1 分; 145 ~ 200 μmol/L 为 2 分; 200 ~ 300 μmol/L 为 3 分; > 300 μmol/L 为 4 分。

1.3.2 动脉血乳酸及 24 h 液体净入量评分方法: 参考 Puskarich 等^[7]研究方法并进行改进。①血乳酸评分: 乳酸 < 2 mmol/L 为 0 分; 2 ~ 3 mmol/L 为 1 分; 3 ~ 4 mmol/L 为 2 分; > 4 mmol/L 为 3 分。②24 h 液体净入量评分: 24 h 液体净入量 -500 ~ 500 ml 为 0 分; -1000 ~ -500 ml 或 500 ~ 1000 ml 为 1 分; -2000 ~ -1000 ml 或 1000 ~ 2000 ml 为 2 分, < -2000 ml 或 > 2000 ml 为 3 分。

1.4 统计学分析: 应用 SPSS 17.0 统计软件, 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 通过 logistic 回归分析方法筛选变量, 先进行单因素分析, 然后再进行多因素分析, $P < 0.05$ 的因素进入回归方程, 得出 logistic 回归方程。用拟合曲线法获得鉴别脓毒症未并发 AKI 和脓毒症并发 AKI 的方程临界值。

2 结果

2.1 一般临床资料: 2011 年 4 月至 2013 年 4 月共收治 247 例脓毒症患者, 其中符合标准并最终纳入研究 148 例, 脓毒症 AKI 组 90 例, 脓毒症非 AKI 组 58 例。入选患者的一般临床资料见表 1, 脓毒症 AKI 组 MAP 评分、SOFA、APACHE II 评分、24 h 液体净入量评分、SCr 评分、血 BUN、动脉血乳酸评分均较脓毒症非 AKI 组高, 24 h 尿量、氧合指数较脓毒症非 AKI 组少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而在性别、年龄、白蛋白方面差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 单因素相关分析 (表 2): 对一般资料中 11 个指标进行单因素分析发现, MAP 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分、24 h 尿量、24 h 液体净入量评分、SCr 评分、血 BUN、氧合指数、动脉血乳酸评分 9 个指

表 1 脓毒症 AKI 组与脓毒症非 AKI 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	MAP 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	APACHE II 评分(分)	24 h 尿量 (ml)
		男性	女性					
脓毒症非 AKI 组	58	31	27	54.8 ± 2.5	0.1 ± 0.0	6.9 ± 0.5	13.7 ± 0.9	2667.8 ± 203.1
脓毒症 AKI 组	90	50	40	49.6 ± 1.9	0.5 ± 0.0	8.8 ± 0.3	18.8 ± 0.6	2049.4 ± 172.6
χ^2 值 / t 值								
P 值		0.803	0.098	0.000	0.001	0.000	0.000	0.026
组别	例数	24 h 液体净入 量评分(分)		SCr 评分 (分)	血 BUN (mmol/L)	氧合指数 (mm Hg)	动脉血乳酸 评分(分)	白蛋白 (g/L)
脓毒症非 AKI 组	58	0.7 ± 0.1		0.0 ± 0.0	7.9 ± 0.5	254.8 ± 18.5	0.6 ± 0.1	32.3 ± 1.0
脓毒症 AKI 组	90	1.8 ± 0.1		2.5 ± 0.1	18.0 ± 1.1	193.0 ± 9.2	1.5 ± 0.1	30.2 ± 0.8
t 值		-5.966		-23.193	-8.155	2.990	-5.182	1.645
P 值		0.000		0.000	0.000	0.001	0.000	0.101

注: AKI: 急性肾损伤, MAP: 平均动脉压, SOFA: 序贯器官衰竭评分, APACHE II: 急性生理学与健康状况评分系统 II, SCr: 血肌酐, BUN: 尿素氮; 1 mm Hg = 0.133 kPa

标是脓毒症患者发生 AKI 的相关因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其中,氧合指数是脓毒症发生 AKI 的非危险因素,MAP 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分、24 h 尿量、24 h 液体净入量评分、SCr 评分、血 BUN、动脉血乳酸评分是脓毒症发生 AKI 的危险因素。

表 2 脓毒症并发 AKI 相关影响因素的单因素分析结果

指标	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.098	0.985	0.967 ~ 1.003
MAP 评分	<0.001	5.278	2.209 ~ 12.608
SOFA 评分	<0.001	1.211	1.081 ~ 1.357
APACHE II 评分	<0.001	1.137	1.070 ~ 1.207
24 h 尿量	0.026	0.925	0.904 ~ 0.950
24 h 液体净入量评分	<0.001	2.146	1.576 ~ 2.921
SCr 评分	<0.001	1.094	1.053 ~ 1.137
BUN	<0.001	1.288	1.176 ~ 1.411
氧合指数	0.001	0.995	0.992 ~ 0.998
动脉血乳酸评分	<0.001	1.914	1.386 ~ 2.645
白蛋白	0.101	0.965	0.924 ~ 1.008

注:AKI:急性肾损伤,MAP:平均动脉压,SOFA:序贯器官衰竭评分,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,SCr:血肌酐,BUN:尿素氮,OR 值:优势比,95%CI:95%可信区间

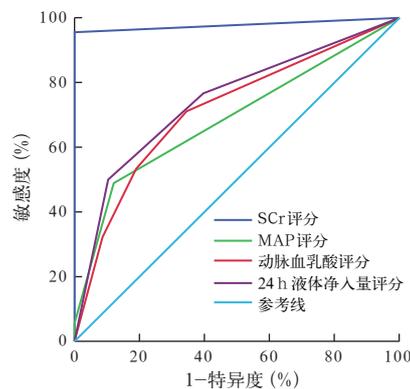
2.3 多因素 logistic 回归分析(表 3):将单因素分析结果中有统计学意义的因素作为协变量进入 logistic 回归模型,考虑到自变量之间的交互作用,进行变量筛选,对有临床意义的指标进行赋值,最终 SCr 评分(X_1)、MAP 评分(X_2)、动脉血乳酸评分(X_3)、24 h 液体净入量评分(X_4)4 个变量进入回归模型(均 $P < 0.01$),设脓毒症未并发 AKI 为 0、脓毒症并发 AKI 为 1,回归方程为 $Y = 0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$ 。对方程进行检验,得出 $F = 125.897$, $P = 0.000$,有统计学意义。

表 3 脓毒症并发 AKI 的相关危险因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_x	t 统计量	P 值	β 95%CI
SCr 评分	0.237	0.014	17.047	<0.001	0.210 ~ 0.264
MAP 评分	0.139	0.037	3.792	<0.001	0.067 ~ 0.212
动脉血乳酸评分	0.057	0.017	3.411	0.001	0.024 ~ 0.090
24 h 液体净入量评分	0.051	0.016	3.173	0.002	0.019 ~ 0.083
常数	0.047	0.034	1.385	0.168	1.081 ~ 1.357

注:AKI:急性肾损伤,SCr:血肌酐,MAP:平均动脉压, β :偏回归系数, s_x :标准误,95%CI:95%可信区间

2.4 方程临界值:根据受试者工作特征曲线(ROC 曲线,图 1)用约登指数确定该组敏感度和特异度对应的实验值为诊断分界点。根据方程计算得出临界值为 0.778,阳性似然比 > 50 ,阴性似然比为 0.2。预警方程的敏感度为 80%,特异度为 100%,约登指数为 0.8,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 74%。



注:SCr:血肌酐,MAP:平均动脉压,AKI:急性肾损伤

图 1 SCr 评分、MAP 评分、动脉血乳酸评分、24 h 液体净入量评分预测脓毒症并发 AKI 的受试者工作特征曲线

3 讨论

有研究表明,脓毒症患者并发 AKI 时病死率高达 44% ~ 70.2%,较非 AKI 患者(21% ~ 51.8%)明显升高^[1,8]。本组资料显示,脓毒症并发 AKI 患者的病死率达 52.2%(47/90),较非 AKI 脓毒症患者的病死率 25.9%(15/58)明显升高。因此,早期诊断甚至预警 AKI 的发生,采取适当的措施保护肾功能对于改善脓毒症患者的预后至关重要^[9]。2005 年急性肾损伤协作网(AKIN)修订的标准中推荐使用“48 h SCr 增加的相对值及动态尿量观察”诊断脓毒症 AKI,使得 AKI 的诊断窗口前移,但仍存在缺陷和不足。许多学者都在探寻肾脏损伤的生物学指标。如 Nejat 等^[10]对 444 例 ICU 脓毒症患者 SCr 及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)进行分析发现,Cys C 较 SCr 有较高的敏感度,但其临床价值并不确切。Medve 等^[11]对 ICU 内 AKI 患者进行的多中心临床研究发现,影响脓毒症 AKI 预后的危险因素并不单一。

本研究通过对脓毒症患者 11 项指标进行的单因素 logistic 回归分析发现,MAP 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分、24 h 尿量、24 h 液体净入量评分、SCr 评分、血 BUN、动脉血乳酸评分均是脓毒症发生 AKI 的危险因素。再将上述具有差异的 8 项指标进行多因素 logistic 回归分析,并考虑变量间的交互作用,筛选出最佳变量,建立了最优回归方程: $Y = 0.237X_1 + 0.139X_2 + 0.057X_3 + 0.051X_4$ (X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别代表 SCr 评分、MAP 评分、动脉血乳酸评分、24 h 液体净入量评分)。该方程的临界值为 0.778,据此将本研究中脓毒症 AKI 组与脓毒症非 AKI 组进行区分,计算所得阳性似然比 > 50 ,而阴性似然比为 0.2,临界值 > 0.778 表明脓毒症发生 AKI 的概率较大,预警方程的敏感度为 80%,特异度为 100%。

本研究还显示,除传统的 SCr 水平能够反映肾损伤外,动脉血乳酸水平的增加是脓毒症发生 AKI 的另一个危险因素,说明脓症患者组织水平的氧供与氧耗矛盾是造成肾损伤的重要因素之一,而且随着氧债的加重,肾损伤的危险性加大^[12],因此,临床上采取积极措施以纠正组织水平的氧供需矛盾是保护肾脏的重要治疗手段。

脓毒症患者的液体管理是决定患者预后的重要措施^[13]。本研究的预警方程提示:24 h 液体净入量评分越高,脓毒症发生 AKI 的危险性越大,说明脓症患者 24 h 液体正平衡或负平衡大于 2000 ml 均可导致肾功能损伤。毋庸置疑,早期液体复苏有助于改善脓毒性休克患者的预后^[14],6 h 内目标导向治疗(EGDT)的目标之一是液体复苏使中心静脉压达到 8~12 mm Hg^[4]。而本课题组前期研究和文献报道均发现,脓症患者 72 h 液体正平衡不但没有改善患者预后,而且增加了 AKI 的发生率^[15-16]。因此,休克早期适度的液体复苏保证肾脏灌注(液体正平衡),及血流动力学稳定后适度的限制性液体管理策略(液体负平衡),均有利于脓症患者预后^[17],如何把握液体正负平衡的转折是目前 ICU 亟待解决的问题。

本研究的 logistic 回归分析发现,MAP 评分是脓毒症发生 AKI 的危险因素,且评分越高,危险性越大。说明当 MAP 低于一定水平时(<50 mm Hg),血管床的自动调节功能消失,影响肾脏的灌注而导致肾损伤。临床上应采取一切措施使 MAP 维持在 65 mm Hg 以上,但当 MAP 过高(>110 mm Hg),AKI 发生的危险性再次升高。因此,控制 MAP 在适当水平是保证肾脏灌注和保护肾功能的重要措施。

传统上尿量减少(尿量<0.5 ml·kg⁻¹·h⁻¹)并持续 6 h 以上是 AKIN 诊断 AKI 的标准之一。本研究也显示,脓毒症 AKI 组 24 h 尿量显著少于非 AKI 组,未将其列入方程的原因是:统计学分析发现,24 h 尿量与 SCr 评分及 24 h 液体净入量评分具有紧密的联系,行单因素分析时发现 SCr 评分及 24 h 液体净入量较 24 h 尿量统计学意义更显著,同时考虑到尿量易受到利尿剂、容量状态等因素影响,具有一定的局限性,故最终未将尿量纳入最优方程。

本研究 SCr 评分、MAP 评分、动脉血乳酸评分及 24 h 液体净入量评分的 ROC 曲线下面积分别为 0.978、0.687、0.715 及 0.738,logistic 回归分析发现上述变量间有不同程度的交叉重叠,任何指标单独应用都不能很好地判断是否并发脓毒症 AKI。因此,脓毒症 AKI 是多种危险因素共同作用的结果。

本研究首次应用多个临床指标,建立脓毒症发生 AKI 相关危险因素的多元回归方程,为临床早期诊断脓毒症 AKI 并采取保护肾功能的措施提供预警。本方程尚需前瞻性的、多中心的临床研究证明其实用性价值,有关前瞻性的临床试验正在进行中。

参考文献

- [1] Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med*, 2011, 37: 241-248.
- [2] Schiffl H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact?. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16: 199-207.
- [3] Sargentini V, Mariani P, D' Alessandro M, et al. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26: 485-493.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 165-228.
- [5] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007, 11: R31.
- [6] Dossett LA, Redhage LA, Sawyer RG, et al. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: improved risk stratification in critically injured adults. *Injury*, 2009, 40: 993-998.
- [7] Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med*, 2012, 19: 252-258.
- [8] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 431-439.
- [9] Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*, 2012, 7: e35838.
- [10] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*, 2010, 14: R85.
- [11] Medve L, Antek C, Paloczi B, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 43.
- [12] de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, et al. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management?. *Crit Care*, 2011, 15: R192.
- [13] Muller L, Jaber S, Molinari N, et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock. *Crit Care*, 2012, 16: R34.
- [14] 王晓芝,吕长俊,高福全,等.目标指导下治疗脓毒性休克的疗效观察. *中华危重病急救医学*, 2006, 18: 661-664.
- [15] 张小强,田焕焕,耿红梅,等.容量负荷对脓毒性急性肾损伤预后的影响. *中华危重病急救医学*, 2013, 25: 411-414.
- [16] Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, et al. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*, 2008, 12: 169.
- [17] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 2012, 308: 1566-1572.